

·论著·

## HLA-DMA

### LGG

李泽艳,王晓旋,来明名,马雪艳

(大理大学基础医学院,云南 大理 671000)

**摘要:**目的 基于生物信息学方法探讨 HLA-DMA 基因在低级别脑胶质瘤(LGG)中的表达和功能。方法 基于 GEPIA 数据库分析 HLA-DMA 在 LGG 和正常组织中的表达差异;从 TCGA 数据库中下载正常组织和 LGG 组织基因表达数据和临床资料,采用 R 软件分析 HLA-DMA 表达水平与临床病理特征和预后的关系;利用 Coexpedia 构建 HLA-DMA 在 LGG 中的共表达基因网络,并用 FunRich 软件对共表达基因进行注释;借助 GSEA 探讨 HLA-DMA 参与的信号通路。结果 LGG 组织中 HLA-DMA 表达高于正常组织,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且与肿瘤分级和预后相关;单、多因素 Cox 分析显示,HLA-DMA 可作为 LGG 患者的独立预后因素( $P<0.05$ );HLA-DMA 与共表达基因所参与的分子生物学功能主要与免疫调节相关;GSEA 结果显示,HLA-DMA 高表达主要富集于免疫调节相关通路和凋亡通路。结论 HLA-DMA 在 LGG 中呈高表达,可作为 LGG 治疗和预后评估的潜在靶点。

**关键词:** LGG;HLA-DMA;免疫调节

**中图分类号:** R739.41

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.24.005

**文章编号:** 1006-1959(2021)24-0021-06

### Expression and Function of HLA-DMA Gene in LGG Based on Bioinformatics Analysis

LI Ze-yan, WANG Xiao-xuan, LAI Ming-ming, MA Xue-yan

(School of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the expression and function of HLA-DMA gene in low-grade glioma (LGG) based on bioinformatics methods. **Methods** The expression differences of HLA-DMA in LGG and normal tissues were analyzed based on GEPIA database. The gene expression data and clinical data of normal tissues and LGG tissues were downloaded from TCGA database. The relationship between HLA-DMA expression level and clinicopathological features and prognosis was analyzed by R software. The co-expression gene network of HLA-DMA in LGG was constructed by Coexpedia and annotated by FunRich software. The signaling pathway involved in HLA-DMA were explored by GSEA. **Results** The expression of HLA-DMA in LGG tissues was higher than that in normal tissues, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), which was related to tumor grade and prognosis. Univariate and multivariate Cox analysis showed that HLA-DMA was an independent prognostic factor for LGG patients ( $P<0.05$ ). The molecular biological functions of HLA-DMA and co-expression genes are mainly related to immune regulation; gSEA results showed that the high expression of HLA-DMA was mainly enriched in immune regulation-related pathways and apoptosis pathways. **Conclusion** HLA-DMA is highly expressed in LGG, which can be used as a potential target for LGG treatment and prognosis evaluation.

**Key words:** LGG;HLA-DMA;Immunoregulation

低级别脑胶质瘤(low-grade glioma)是一组原发性脑肿瘤,起源于支持性胶质细胞。根据世界卫生组织(WHO)的标准,脑胶质瘤分为 I、II、III 和 IV 级,并将 II 和 III 级统称为低级别脑胶质瘤(LGG)<sup>[1,2]</sup>。早期研究表明<sup>[3]</sup>,LGG 在病理学、分子特征和预后等方面具有高度个体特异性。低级别脑胶质瘤最常见于 35~44 岁的年轻人,生长较为缓慢。然而,大多数低级别脑胶质瘤最终转化为高级别胶质瘤,导致预后较差<sup>[4]</sup>。因此,筛选敏感、可靠的生物标志物对

LGG 的早期诊断和预后评估至关重要。人类白细胞抗原 II 类(human leukocyte antigen class II,HLA-II)分子主要与免疫系统疾病相关,除了参与经典的抗原抗体反应外,还广泛参与调节各种细胞过程,包括增殖、成熟、凋亡、以及细胞因子、巨噬细胞、B 细胞和树突状细胞等生成过程<sup>[5,6]</sup>。此外据报道<sup>[7-9]</sup>,HLA-II 类分子常高表达于肿瘤中,主要与肿瘤细胞逃避免疫监视形成肿瘤转移浸润相关。主要组织相容性抗原复合体 II DM $\alpha$ (major histocompatibility complex class II-DM alpha,HLA-DMA)属于人类白细胞抗原(HLA)非经典 II 类区,主要在抗原呈递细胞(APC:B 淋巴细胞、树突细胞、巨噬细胞)中表达,和其他 HLA-II 类分子共同参与抗原的加工、提呈及其他免疫调节过程。因此猜测,HLA-DMA 可能和其他 HLA-II 类分子一样,高表达于肿瘤细胞中并和其他 HLA-II 分子共同参与肿瘤细胞逃避免疫

基金项目:国家自然科学基金地区基金项目(编号:82160504)

作者简介:李泽艳(1996.9-),女,云南永胜人,硕士研究生,主要从事分子生物学研究

通讯作者:马雪艳(1990.1-),女,云南巍山人,博士,副教授,主要从事分子生物学研究

通讯作者:来明名(1985.5-),女,安徽淮南人,博士,副教授,主要从事分子生物学研究

监视,形成肿瘤转移浸润。早期有研究表明 HLA-DMA 多态性与脑胶质瘤遗传易感性有关<sup>[10]</sup>。但目前关于 HLA-DMA 在 LGG 中的表达及功能尚未见相关报道。为此,本研究将通过生物信息学方法分析 HLA-DMA 在 LGG 中的表达,探讨 HLA-DMA 在 LGG 中的预后价值,以及 HLA-DMA 与共表达基因在 LGG 中的生物学作用。进一步研究 HLA-DMA 调控 LGG 的可能机制,为 LGG 的诊断、治疗和预后提供新的思路。

## 1 资料与方法

**1.1 数据来源** 数据来源于基因表达谱数据动态分析 (gene expression profiling interactive analysis, GEPIA) 数据库 (<http://gepia.cancer-pku.cn>), 癌基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>), 基因共表达网络 (GeneCo-expressionNetwork, Coexpedia) 数据库 (<http://www.coexpedia.org/>) 和 FunRich 3.1.3 软件。

**1.2 GEPIA 数据库** GEPIA 数据库是由北京大学张泽民教授团队开发的一种交互式网络服务器,收录 TCGA 和 GTEx 项目的 9736 例肿瘤和 8587 例正常样本的 RNA 测序表达数据。可在线分析基因在不同肿瘤类型中的表达情况以及正常组织与肿瘤组织 mRNA 的表达情况。本次通过基因表达谱动态分析 (GEPIA) 对 HLA-DMA 在各种类型肿瘤中的表达情况进行可视化并对 HLA-DMA 在正常组织与 LGG 组织 mRNA 的表达情况进行在线分析。

**1.3 TCGA 数据库** TCGA 数据库设定数据过滤条件如下:“brain”“TCGA-LGG”“transcriptome profiling”“Gene Expression Quantification”及“HTSeq-FPKM”, 下载 LGG RNA-seq 数据及 LGG 患者临床资料数据和预后数据。应用 perl 将下载文件中探针名字转换为基因名字,使用 R 软件读取转换后文件,通过“limma”包提取“HLA-DMA”表达数据。去除数据集中临床病理参数不完整及缺乏预后随访资料的样本,仅保留同时包含临床参数和生存数据的样本,共纳入 510 例患者进行分析。

**1.3.1 HLA-DMA 表达与临床病理特征的关系** 应用 R(v3.5.3) 软件读取 TCGA-LGG 基因表达数据及临床资料数据,进行 Wilcoxon 秩和检验,分析 HLA-DMA 表达与肿瘤分级和年龄之间的关系。

**1.3.2 HLA-DMA 与 LGG 患者生存预后的相关性** 采用 R(v3.5.3) 软件读取 TCGA-LGG 基因表达数据及临床资料数据,利用“survival”包根据 HLA-DMA 在 LGG 中表达的中位数将患者分为高表达组和低表达组,并分析两者的总体生存情况。同时运用

“survminer”包绘制生存曲线,随后对患者年龄、WHO 分级及 HLA-DMA 表达水平进行单因素和多因素 Cox 回归分析,预测影响 LGG 患者预后的独立危险因素。

**1.4 Coexpedia 数据库** 利用 Coexpedia 数据库在线分析 HLA-DMA 基因在 LGG 中的分子调控网络,并获取共表达基因。按照 Score>2 对共表达基因进行预处理,共筛选出 20 个共表达基因。

**1.5 FunRich 3.1.3 软件** 利用 FunRich 3.1.3 软件对 HLA-DMA 与 Coexpedia 数据库筛选出的 20 个共表达基因的分子功能 (molecular function, MF)、生物学过程 (biological process, BP)、信号通路 (biological pathway, BPA) 进行分析,临界值设定  $P<0.05$ 。

**1.6 GSEA 软件** 利用 GSEA3.0 软件分析 HLA-DMA 表达水平对各种生物通路基因集的作用。以 HLA-DMA 高、低表达分组作为表型文件,按照 GSEA 软件默认参数,随机组合 1000 次进行富集分析。按错误发现率 (false discovery rates, FDR) 进行序排序,并将  $FDR<0.25$  的基因集作为显著富集基因集。

**1.7 统计学方法** 下载数据集后使用 R(v3.5.3) 软件进行整理分析。HLA-DMA 在正常组织和 LGG 组织中的表达差异采用  $t$  检验; 临床病理特征采用 Wilcoxon 秩和检验进行分析; Log-rank 检验计算基因表达与 LGG 患者生存的关系; 单因素和多因素 Cox 回归模型用于分析 HLA-DMA 在 LGG 患者中的预后意义。 $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 HLA-DMA 在不同肿瘤类型中的表达情况** 通过 GEPIA 数据库在线分析 HLA-DMA 在不同肿瘤中的表达情况,并进行可视化分析。HLA-DMA 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (Lymphoid Neoplasm Diffuse Large B-cell Lymphoma, DLBC)、胆管癌 (Cholangiocarcinoma, CHOL)、胰腺癌 (Pancreatic adenocarcinoma, PAAD)、多形性胶质瘤 (Glioblastoma multiforme, GBM)、急性髓细胞样白血病 (Acute Myeloid Leukemia, AML)、低级别脑胶质瘤 (Low-Grade Glioma, LGG)、睾丸癌 (Testicular Germ Cell Tumors, TGC) 等多种肿瘤中高表达,见图 1。

**2.2 HLA-DMA 在低级别脑胶质瘤和正常脑组织中 mRNA 的表达情况** 使用 GEPIA 数据库对低级别脑胶质瘤组织 (518 例) 和正常组织 (207 例) 中 HLA-DMA 的 mRNA 表达水平进行分析,低级别脑胶质瘤组织中 HLA-DMA 的表达高于正常组织,差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ),见图 2。

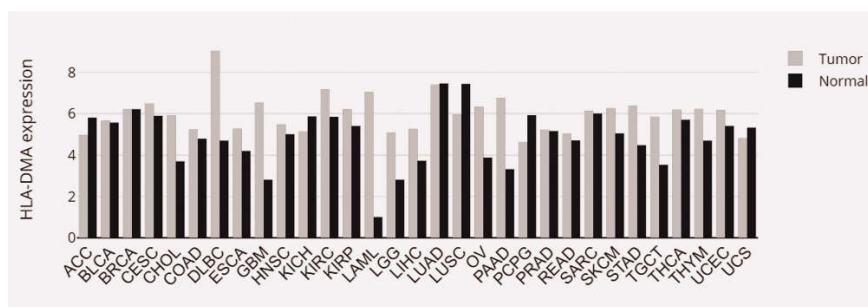


图 1 HLA-DMA 在各种肿瘤组织和正常组织中的表达

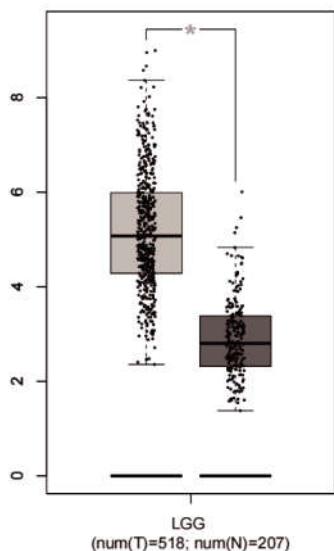


图 2 HLA-DMA 在低级别脑胶质瘤和正常脑组织中 mRNA 的表达情况

**2.3 HLA-DMA 表达与临床病理特征的关系** TCGA 数据集中共纳入 510 例临床病理参数完整的病例资料,通过统计分析病例资料发现,WHO Ⅲ级的 LGG 中 HLA-DMA mRNA 表达高于 WHO Ⅱ级的 LGG,差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ),见图 3A,HLA-DMA 的表达与 LGG 患者的肿瘤分级相关。另外,不同年龄患者的 HLA-DMA 的表达比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见图 3B。

**2.4 HLA-DMA 与 LGG 患者生存预后的相关性** 使用 R 软件的“survival”软件包进行生存分析,采用“survminer”软件包绘制生存曲线。可知,HLA-DMA 表达量与低级别脑胶质瘤患者的总体生存率相关 ( $P<0.05$ ),高表达 HLA-DMA 患者的总体生存率低

于低表达组,见图 4。HLA-DMA 高表达组的低级别脑胶质瘤患者 5 年生存率为 57.7%,而低表达组为 70.1%。进一步对影响 LGG 患者预后的因素进行单因素和多因素 Cox 分析,单因素 Cox 分析结果显示,患者年龄、肿瘤分级、和 HLA-DMA 表达水平均可能影响 LGG 患者的预后。并将上述临床指标纳入多因素回归分析,结果显示,患者年龄、肿瘤分级、HLA-DMA 高表达是影响 LGG 患者预后的独立危险因素 ( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.5 HLA-DMA 与共表达基因在 LGG 中的分子调控网络** 利用 Coexpedia 数据库绘制 HLA-DMA 与共表达基因在 LGG 中的分子调控网络图,得到 HLA-DMA 的共表达基因数为 58 个,见图 5。其中 score>2 的共表达基因有 20 个:CD74、HLA-DPB1、HLA-DRA、TYROBP、ITGB2、HCLS1、HLA-DQB1、LAIR1、LAPTM5、C1QB、HLA-DMB、FCER1G、MYO1F、C1QA、HLA-DPA1、CD86、CD53、LY86、MS4A6A、RNASET2。

**2.6 HLA-DMA 及其共表达基因的注释与分析** 为了解 HLA-DMA 与共表达基因在 LGG 中的生物学功能,采用 Funrich 软件进行基因注释分析。结果显示,分子功能方面,在 MHC I 类受体活性、MHC II 类受体活性、受体活性、补体活性、T 细胞受体活性中起着重要作用,见表 2。生物学过程方面,12 个基因在免疫反应过程中发挥重要作用,基因占比 57.1% ( $P<0.05$ ),见表 3。信号通路方面,主要参与免疫系统、补体系统、STAT4 介导的 IL12 信号转导、信号调节蛋白(SIRP)家族的相互作用、CXCR4 介导信号信号传递等多条信号通路,见表 4。

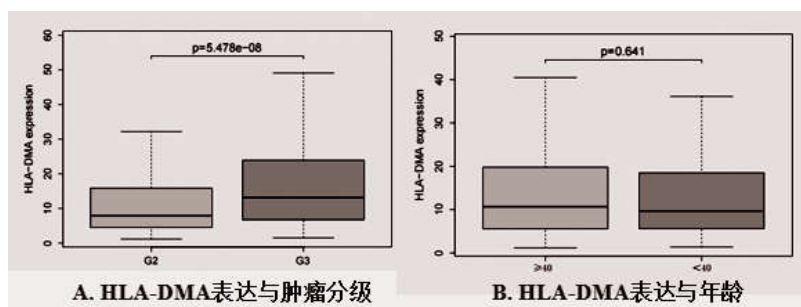


图 3 HLA-DMA 表达与临床病理特征的关系

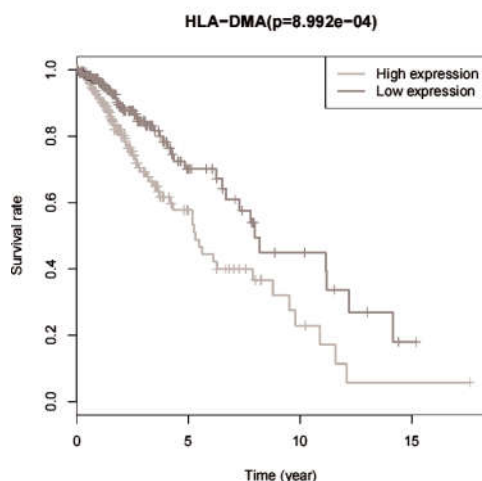


图 4 HLA-DMA 与 LGG 患者生存预后的相关性  
表 1 LGG 预后影响因素的单因素、多因素 Cox 回归分析

Parameter	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
age	1.065	1.048~1.081	<0.05	1.066	1.049~1.083	<0.05
gender	1.06	0.726~1.548	>0.05	1.085	0.74~1.593	<0.05
grade	3.12	2.061~4.724	<0.05	2.355	1.537~3.608	<0.05
HLA-DMA	1.018	1.009~1.027	<0.05	1.021	1.011~1.031	<0.05

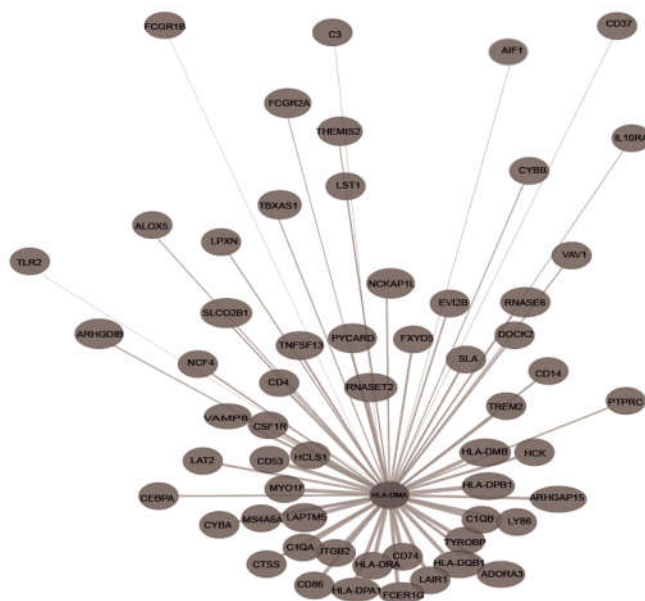


图 5 HLA-DMA 在 LGG 中共表达基因的分子网络

表 2 HLA-DMA 共表达基因的分子功能

Molecular function	P	Genes mapped
MHC class I receptor activity	<0.05	HLA-DMA;CD74;HLA-DPB1;HLA-DRA; HLA-DQB1;HLA-DMB;HLA-DPA1
MHC class II receptor activity	<0.05	HLA-DMA;CD74;HLA-DPB1;HLA-DRA; HLA-DQB1;HLA-DMB;HLA-DPA1
Receptor activity	<0.05	TYROBP;LAIR1;FCER1G;CD86;MS4A6A
Complement activity	<0.05	C1QB;C1QA
T cell receptor activity	<0.05	CD53

表 3 HLA-DMA 共表达基因的生物学过程

Biological processes	P	Genes mapped
Immune response	<0.05	HLA-DMA;CD74;HLA-DPB1;HLA-DRA;HLA-DQB1;C1QB;HLA-DMB; FCER1G;C1QA;HLA-DPA1;CD86;CD53;
Regulation of immune response	<0.05	LAIR1

表 4 HLA-DMA 共表达基因的信号通路

Biological pathway	P	Genes mapped
Immune System	<0.05	TYROBP;ITGB2;C1QB;C1QA;CD86;LY86
Complement cascade	<0.05	C1QB;C1QA
IL12 signaling mediated by STAT4	<0.05	HLA-DRA;CD86
Adaptive Immune System	<0.05	TYROBP;ITGB2;CD86
IL12-mediated signaling events	<0.05	HLA-DRA;CD86
Signal regulatory protein(SIRP) family interactions	<0.05	TYROBP
Other semaphorin interactions	<0.05	TYROBP
CXCR4-mediated signaling events	<0.05	HLA-DRA;CD86
Beta2 integrin cell surface interactions	<0.05	ITGB2

2.7 GSEA 分析 HLA-DMA 相关富集基因集 为了进一步研究 HLA-DMA 参与肿瘤调控的机制,利用 TCGA 的 GSEA 数据集分析 HLA-DMA 高表达组所参与的信号通路。结果表明,LGG 中 HLA-DMA 高

表达组主要富集于 JAK-STAT 信号通路、细胞外基 (ECM)受体相互作用、NOD 样受体、自然杀伤细胞介导的细胞毒性作用、细胞凋亡、B 细胞受体信号通路、TOLL 样受体、蛋白酶体等信号通路,见图 6。

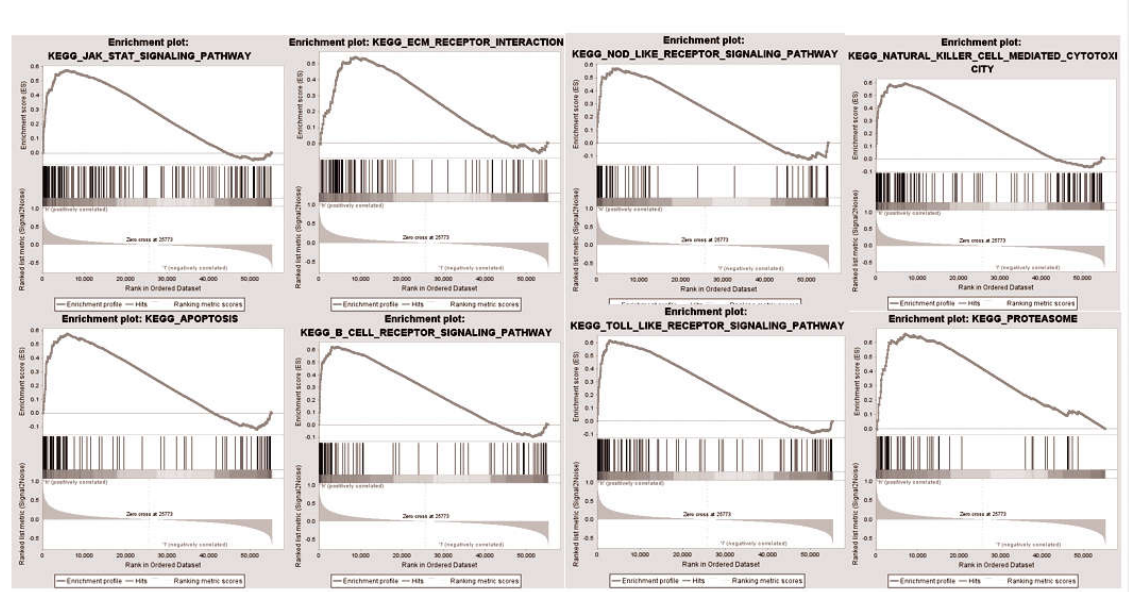


图 6 GSEA 分析 HLA-DMA 相关富集基因集

3 讨论

低级别胶质瘤是由中枢神经系统(CNS)中的胶质细胞(星形胶质细胞和少突胶质细胞)产生的一组异质性肿瘤,患病人群一般为年轻人,但与胶质母细胞瘤患者相比,其病程更为缓慢,对患者的生活质量影响甚微,所以一般不会对其进行针对性的治疗<sup>[11-13]</sup>。近期有研究表明<sup>[14]</sup>,LGG 是一种原发性脑肿瘤,由于其具有浸润性,不能通过切除、化疗、放疗等方法完全根除,经常演变为更高级别的恶性肿瘤。因此筛选敏感、可靠的生物标志物对 LGG 的早期诊断和预后评估至关重要。

本研究基于生物信息学方法分析了 HLA-DMA 在 LGG 中的表达及功能。首先,本研究通过 GEPIA 在线数据库分析 HLA-DMA 在各种类型肿瘤组织中的表达差异,结果表明 HLA-DMA 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、胆管癌、胰腺癌、多形性胶质细胞瘤、急性髓细胞样白血病、低级别脑胶质瘤、睾丸癌等肿瘤组织中高表达。其次,本研究应用 TCGA 数据库对 HLA-DMA 的表达量与临床病理特征、生存预后相关性进行了探究,结果显示与Ⅱ级肿瘤相比,Ⅲ级肿瘤中 HLA-DMA 表达上调。并且,高表达 HLA-DMA 的 LGG 患者生存期低于低表达组。此外,单因素和

多因素 Cox 分析结果也表明 HLA-DMA 的表达可作为 LGG 患者预后的独立危险因素。以上结果提示 HLA-DMA 可能在 LGG 发病过程中作为肿瘤促进因子发挥作用,同时可以作为预后指标预测 LGG 患者的生存。

HLA-DMA 位于人类白细胞抗原非经典 II 类区,常与各类自身免疫性疾病相关。有大量文献表明 HLA 类分子通过细胞免疫和体液免疫等免疫功能,清除肿瘤细胞<sup>[6]</sup>。本研究在 GSEA 基因通路富集分析中发现除细胞凋亡信号通路外,B 细胞受体信号通路、NOD 样受体、自然杀伤细胞介导的细胞毒性作用、TOLL 样受体信号等与免疫调节相关的信号通路也富集于高表达 HLA-DMA 表型中。此外,对 HLA-DMA 基因及其共表达基因的生物学过程、分子功能和信号通路进行分析表明,HLA-DMA 与共表达基因主要参与免疫系统的调节等生物学过程。以上结果提示,调控肿瘤免疫反应相关信号通路可能是 HLA-DMA 促进 LGG 进展的重要机制之一。但 HLA-DMA 在免疫调控中的具体作用,以及是否能够作为 LGG 治疗靶点,有待进一步研究。

“凋亡”是指细胞程序性死亡<sup>[15,16]</sup>。当肿瘤发生时,凋亡通路通常会受到抑制,使肿瘤细胞的增殖和侵袭能力增强<sup>[17]</sup>。所以凋亡通路中的靶向蛋白通过上调促凋亡因子来调节肿瘤细胞的凋亡可能是治疗肿瘤的一个较为前景的方向<sup>[18]</sup>。早期研究报道,在脑胶质瘤中,细胞的抗凋亡能力增强,从而导致治疗效果不理想,因此凋亡抑制也是脑胶质瘤治疗不理想的原因之<sup>[19,20]</sup>。本研究通过 GSEA 基因通路富集分析发现,细胞凋亡通路在高表达 HLA-DMA 表型中显著富集,提示 HLA-DMA 可能还通过调控细胞凋亡途径来调控 LGG 的发生和发展。

综上所述,HLA-DMA 高表达与 LGG 恶性进展密切相关,可能是一个可预测 LGG 预后的独立风险因素。同时,HLA-DMA 可能通过调节免疫,并参与细胞凋亡相关通路影响 LGG 的发生、发展。

#### 参考文献:

- [1]Wen PY,Huse JT.2016 World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors [J].Continuum (Minneapolis),2017,23(6):1531-1547.
- [2]Youssef G,Miller JJ.Lower Grade Gliomas [J].Curr Neurol Neurosci Rep,2020,20(7):21.
- [3]Burak Atci I,Yilmaz H,Samanci MY.The top 50 most-cited articles on low-grade glioma: a bibliometric analysis [J].Br J Neurosurg,2019,33(2):171-175.
- [4]Budia I,Alvarez-Arenas A,Woolley TE,et al.Radiation protraction schedules for low-grade gliomas: a comparison between different mathematical models[J].J R Soc Interface,2019,16(161):20190665.
- [5]Garcia CR,Slone SA,Pittman T,et al.Comprehensive evaluation of treatment and outcomes of low-grade diffuse gliomas[J].PLoS One,2018,13(9):e0203639.
- [6]Jin YP,Valenzuela NM,Zhang X,et al.HLA Class II-Triggered Signaling Cascades Cause Endothelial Cell Proliferation and Migration: Relevance to Antibody-Mediated Transplant Rejection[J].J Immunol,2018,200(7):2372-2390.
- [7]Ramia E,Chiaravalli AM,Bou Nasser Eddine F,et al.CIITA-related block of HLA class II expression, upregulation of HLA class I, and heterogeneous expression of immune checkpoints in hepatocarcinomas: implications for new therapeutic approaches [J].Oncoimmunology,2018,8(3):1548243.
- [8]Cioni B,Jordanova ES,Hooijberg E,et al.HLA class II expression on tumor cells and low numbers of tumor-associated macrophages predict clinical outcome in oropharyngeal cancer [J].Head Neck,2019,41(2):463-478.
- [9]Garrido F.HLA Class-II Expression in Human Tumors [J].Adv Exp Med Biol,2019(1151):91-95.
- [10]郭传军.HLA-DMA rs1063478 位点多态性与胶质瘤易感性及 mTOR 通路与高级别胶质瘤预后的关系[D].济南:山东大学,2016.
- [11]Wang Q,He Z,Chen Y.Comprehensive Analysis Reveals a 4-Gene Signature in Predicting Response to Temozolomide in Low-Grade Glioma Patients [J].Cancer Control,2019,26(1):1073274819855118.
- [12]Wang SJin F,Fan W,et al.Gene expression meta-analysis in diffuse low-grade glioma and the corresponding histological subtypes[J].Sci Rep,2017,7(1):11741.
- [13]Jakola AS,Skjulsvik AJ,Myrnes KS,et al.Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas [J].Ann Oncol,2017,28(8):1942-1948.
- [14]Xu B.Prediction and analysis of hub genes between glioblastoma and low-grade glioma using bioinformatics analysis [J].Medicine,2021,100(3):e23513.
- [15]Xu X,Lai Y,Hua ZC.Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials [J].Biosci Rep,2019,39(1):BSR20180992.
- [16]Villanova L,Careccia S,De Maria R,et al.Micro-Economics of Apoptosis in Cancer: ncRNAs Modulation of BCL-2 Family Members[J].Int J Mol Sci,2018,19(4):958.
- [17]Carneiro BA,El-Deiry WS.Targeting apoptosis in cancer therapy[J].Nat Rev Clin Oncol,2020,17(7):395-417.
- [18]Pfeffer CM,Singh ATK.Apoptosis: A Target for Anticancer Therapy[J].Int J Mol Sci,2018,19(2):448.
- [19]Cao LJ,Xie HT,Chu ZX,et al.Tubemioside-1 induces apoptosis in human glioma U251 cells by suppressing PI3K/Akt-mediated signaling pathways[J].Mol Med Rep,2020,22(2):1527-1535.
- [20]Liu Y,Yaozu Z,Zhao H,et al.Inhibition of Glioma Cell Growth and Apoptosis Induction through Targeting Wnt10B Expression by Pyrazolo [4,3-c]pyridine-4-one [J].Med Sci Monit,2020(26):e923912.

收稿日期:2021-08-30;修回日期:2021-09-10

编辑/成森